



(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:  
**11.06.2003 Bulletin 2003/24**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 9/00**, A61K 31/568,  
A61K 47/14, A61K 47/10,  
A61P 5/24

(21) Numéro de dépôt: **01403166.0**

(22) Date de dépôt: **07.12.2001**

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU**  
**MC NL PT SE TR**  
Etats d'extension désignés:  
**AL LT LV MK RO SI**

(71) Demandeur: **Besins International Belgique**  
**1620 Drogenbos (BE)**

(72) Inventeurs:  
• **Masini-Eteve, Valerie**  
**91370 Verrieres le Buisson (FR)**

• **Taravella, Brigitte**  
**75014 Paris (FR)**

(74) Mandataire: **Nargolwalla, Cyra**  
**Cabinet Plasseraud**  
**84, rue d'Amsterdam**  
**75440 Paris Cedex 09 (FR)**

Remarques:

Revendications modifiées conformément à la règle  
86 (2) CBE.

(54) **Composition pharmaceutique sous forme de gel ou de solution à base de  
dihydrotestostérone, son procédé de préparation et ses utilisations**

(57) La présente invention concerne une composition pharmaceutique se présentant sous la forme d'un gel ou d'une solution et caractérisée en ce qu'elle contient de la dihydrotestostérone ainsi qu'au moins un promoteur de pénétration, ses procédés de préparations et ses utilisations.

## Description

**[0001]** La présente invention concerne une composition pharmaceutique se présentant sous la forme d'un gel ou d'une solution à base de dihydrotestostérone (DHT). L'invention concerne également les procédés de préparation de ces formulations, ainsi que leurs utilisations.

**[0002]** La DHT est un métabolite de la testostérone. Dans les organes sexuels tels que la prostate et les vésicules séminales, la testostérone est réduite en DHT par une enzyme, la 5-alpha réductase.

**[0003]** Au cours de l'andropause (ou « male menopause » ou « partial deficiency of aging male »), la sécrétion des androgènes diminue, et dans certains cas, ceci peut entraîner des troubles pathogènes. En particulier, on observe une modification de la synthèse protéique et des activités enzymatiques des tissus-cibles. Aux anomalies de production puis de transport de la testostérone, s'ajoutent des anomalies de métabolisme par les tissus-cibles, anomalies qui échappent en majeure partie aux dosages plasmatiques habituellement pratiqués et qui font la spécificité de l'hypogonadisme de l'homme âgé.

**[0004]** Ainsi, chez l'homme âgé andropausé, la testostérone est sécrétée en quantité moindre et surtout son métabolisme en DHT s'effectue de manière insuffisante par les tissus-cibles, suite à un déficit en 5-alpha-réductase, ce qui se traduit par une diminution de l'activité androgénique. Par contre, l'activité aromatisique augmente régulièrement avec l'âge chez la majorité des hommes, ce qui tend à maintenir l'estradiolémie malgré la chute de la testostéronémie. L'importance de ces changements d'activité intra-tissulaire est mise en évidence par une élévation du taux de la SHBG (Serum Hormone Binding Globuline).

**[0005]** La DHT figure parmi les hormones nécessaires au développement des organes génitaux masculins (verge, scrotum, prostate, vésicules séminales). Elle joue également un rôle dans le développement des caractères sexuels secondaires masculins, à savoir la pilosité, le développement de la musculature, la mue de la voix, l'apparition de la libido. Elle a également une action anabolisante sur le squelette et une action stimulante sur la moelle hématopoïétique à forte dose.

**[0006]** La DHT est prescrite chez l'homme en traitement systémique des déficits androgéniques généraux survenant en raison d'un hypogonadisme permanent d'origine testiculaire ou hypophysaire, ou d'un hypogonadisme fonctionnel, le plus souvent dû à des interventions chirurgicales, des polytraumatismes, des brûlures, ou des contraintes physiques ou psychiques intenses et prolongées.

**[0007]** La DHT est également utilisée en traitement local chez l'homme en cas de gynécomastie et de lichen scléro-atrophique balano-préputial. Elle peut aussi être prescrite chez la femme en cas de lichen scléro-atrophique vulvaire.

**[0008]** La Société Demanderesse a déjà développé et commercialisé un gel à base de DHT. Cette formulation a fait l'objet d'un brevet FR 2 519 252. La concentration en DHT dans cette formulation est de 2,5%.

**[0009]** La Société Demanderesse est également titulaire d'un brevet EP 0 700 293 concernant l'utilisation de la DHT en androgénothérapie, et revendiquant plus particulièrement les effets favorables de la DHT sur l'hyperplasie de la prostate. Dans ce brevet, il est simplement indiqué qu'un gel hydroalcoolique ayant une teneur en DHT de 0,5 à 3,5% peut être utilisé. Ceci étant, ce brevet ne donne aucune information sur les constituants d'un tel gel, ni sur une quelconque méthode de fabrication, ni sur son efficacité, en particulier dans le cas d'une teneur très inférieure à celle habituellement utilisée de 2,5%. Il n'existe donc pas, à la connaissance de la Société Demanderesse, de gels à base de DHT ayant une teneur en DHT inférieure à 2,5%.

**[0010]** Les applications de gel se font en général une fois par jour, indifféremment le matin ou le soir, en étalant largement le gel sur une grande surface de la peau : bras, épaule, thorax, abdomen ou cuisses, puis en laissant sécher environ cinq minutes avant de remettre un vêtement sur la zone d'application.

**[0011]** En ce qui concerne la formulation sous forme de solution, elle peut être conditionnée sous forme de spray qui se vaporiserait facilement sur une grande surface de peau.

**[0012]** Il s'agit d'une quantité relativement importante de gel ou de solution, à savoir 5 à 10 g par jour, selon l'indication thérapeutique. Le réglage posologique individuel doit également tenir compte de l'intensité du déficit androgénique à compenser ainsi que de la tolérance.

**[0013]** Il serait donc intéressant de pouvoir diminuer la quantité de gel ou de solution à appliquer et de réduire alors la surface d'application. Ceci peut également conduire à une amélioration de l'observance du traitement par le patient et à une diminution du risque de contamination croisée entre deux individus.

**[0014]** En effet, les effets secondaires de la DHT sont loin d'être bénins ; irritabilité, excitation psychomotrice, augmentation de poids, séborrhée, acné, chez l'homme; il y a aussi le problème de la virilisation chez la femme.

**[0015]** En outre, comme pour toute hormone, il est dans l'intérêt des patients de pouvoir réduire la posologie au minimum efficace, afin de réduire les effets non désirés.

**[0016]** La Société Demanderesse a également constaté que la formulation de gel selon le brevet FR 2 519 252 contenant de la DHT à raison de 2,5 g par 100 g de gel souffrait d'autres inconvénients tels qu'une relative instabilité physico-chimique pouvant se traduire par l'apparition de cristaux dans le gel lors de la conservation à température ambiante.

**[0017]** La Société Demanderesse a donc cherché à mettre au point une nouvelle formulation à base de DHT permettant de réduire la concentration en DHT à appliquer sur la peau de manière significative, tout en conservant un taux d'absorption cutanée et une efficacité du produit identiques.

**[0018]** Ceci apporte un avantage économique, du fait de la réduction de la concentration en DHT utilisée dans les formulations, en plus des avantages susmentionnés sur le plan thérapeutique et la stabilité physico-chimique de la formulation.

**[0019]** Il est du mérite de la Société Demanderesse d'avoir développé une galénique pour application transdermique à base de DHT pour le traitement de l'homme âgé. En effet, l'utilisation de la DHT dans le traitement de l'hypogonadisme chez l'homme âgé présentant un taux de SHBG anormalement élevé (signe d'un dysfonctionnement intra-tissulaire) est préconisée.

**[0020]** Chez ces hommes, l'activité de l'enzyme 5  $\alpha$  réductase est diminuée. De ce fait, la testostérone est faiblement réduite en DHT, le métabolite actif. Il est donc plus intéressant de traiter les hommes âgés en utilisant directement l'androgène naturellement actif : la DHT.

**[0021]** Il est important de remarquer que les effets estrogéniques de la testostérone ne se manifestent pas sur l'os et pour la plupart des autres cibles. De plus, la testostérone est potentiellement néfaste pour la prostate puisque l'élévation de la testostéronémie est soupçonnée d'augmenter le risque de cancer chez l'homme âgé (Ly L. P et col., J. Clin. Endocrinol Metab., 2001 ; 86 : 4078-4088 ; Wang C. et col., J. Clin. Endocrinol Metab., 1998 ; 83 : 2749-2757 ; Shaneyfelt T. et col., J. Clin. Oncol. 2000 ; 18 : 847-853).

**[0022]** Ainsi, l'invention concerne une composition pharmaceutique se présentant sous la forme d'un gel ou d'une solution et caractérisée en ce qu'elle contient de la dihydrotestostérone ainsi qu'au moins un promoteur d'absorption percutanée.

**[0023]** On entend par « promoteur d'absorption percutanée », toute molécule favorisant la diffusion d'un principe actif à travers la peau de façon réversible, et tout solubilisant favorisant le partage du principe actif depuis le véhicule vers la couche cornée de l'épiderme.

**[0024]** Selon un mode avantageux de réalisation de la composition pharmaceutique selon l'invention, la teneur en DHT est inférieure à 2,5%, de préférence inférieure à 1,5% et plus préférentiellement encore est de 0,7%, ce pourcentage étant exprimé en poids pour 100g de formulation.

**[0025]** La composition pharmaceutique selon l'invention contient également un solvant tel que l'éthanol à 95%, à une teneur entre 30 et 85 %, de préférence entre 40 et 75 %, et plus préférentiellement encore de 71 %, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport à 100g de formulation.

**[0026]** Le solvant mis en oeuvre est un solvant non aqueux, capable de dissoudre la DHT et le promoteur d'absorption. On le choisira parmi des composés de faible point d'ébullition, à savoir inférieur à 100°C à pression atmosphérique, de façon qu'il puisse rapidement s'évaporer au contact de la peau. De tels solvants peuvent être sélectionnés seul ou en association parmi des composés volatils tels que l'éthanol, l'isopropanol ou l'acétate d'éthyle ; de préférence l'éthanol et/ou l'isopropanol. Toutefois, l'éthanol représente un solvant préféré selon l'invention puisqu'il contribue avec efficacité au passage transcutané du principe actif en s'évaporant rapidement au contact avec la peau.

**[0027]** De manière à atteindre une concentration efficace en principe actif sans pour autant recouvrir une surface de peau trop importante, on associe au principe actif, un promoteur d'absorption percutanée. Ce dernier entre dans la composition de l'invention à raison de 0,1 à 10 %, de préférence entre 0,3 et 5 %, et plus préférentiellement encore de 0,7%, ces pourcentages étant exprimés en poids pour 100g de formulation.

**[0028]** Ce promoteur d'absorption est choisi de façon à améliorer le passage systémique de la DHT et d'obtenir ainsi les effets désirés moyennant un recouvrement cutané acceptable, c'est à dire inférieur à 15  $\mu$ g de DHT par  $\text{cm}^2$ , de préférence 10  $\mu$ g de DHT par  $\text{cm}^2$  et plus préférentiellement encore 7  $\mu$ g de DHT par  $\text{cm}^2$ .

**[0029]** Ce promoteur d'absorption cutanée sera sélectionné parmi des substances compatibles avec le solvant non aqueux choisi. Préférentiellement, on le choisira parmi les composés cités ci-dessous qui présentent un degré de solubilité nécessaire dans le solvant en question, non irritant, non allergénique, et non toxique. Le promoteur choisi devra également être compatible avec l'ensemble des composants de la formulation retenue et doit être chimiquement et physiquement stable.

**[0030]** A titre d'exemples de promoteurs susceptibles d'être utilisés seul ou en association dans la composition pharmaceutique selon l'invention et ayant montré de bonnes propriétés pour promouvoir l'absorption cutanée de substances actives on peut citer : les esters d'acide gras aliphatiques comme le myristate d'isopropyle ; les acides gras comme l'acide oléique ; les alcools ou polyols tels que l'éthanol, le propylène glycol et les polyéthylène glycols ; les composants des huiles essentielles et dérivés terpéniques (comme l'eugénol, le géraniol, le nérol, l'eucalyptol, le menthol) ; les tensioactifs ; les hydratants comme la glycérine, l'urée ; des kératolytiques comme les alpha hydroxyacides.

**[0031]** Le myristate d'isopropyle représente le promoteur d'absorption préféré pour la composition pharmaceutique selon l'invention.

**[0032]** Dans le cas où la formulation est sous forme de gel, la composition pharmaceutique selon l'invention contient également un agent gélifiant. La composition pharmaceutique sous forme de gel selon l'invention présente alors une

teneur entre 0,05 et 3,0 % d'un agent gélifiant, de préférence entre 0,2 et 2 % et plus préférentiellement encore de 0,5%, ces pourcentages étant exprimés en poids pour 100g de gel. Les carbomères, les dérivés cellulosiques, les poloxamères, les poloxamines ou d'autres agents gélifiants seul ou en association peuvent être utilisés dans la formulation sous la forme d'un gel selon l'invention.

**[0033]** Les carbomères sont des polymères acryliques. Ils peuvent être utilisés en tant qu'agents de suspension ou pour augmenter la viscosité des formulations gel.

**[0034]** Un carbomère particulièrement préféré dans le cadre de la présente invention est le Carbopol® 980.

**[0035]** Selon un autre mode avantageux de réalisation de la composition pharmaceutique selon l'invention lorsqu'elle est sous forme d'un gel et en présence de certains types de gélifiant et préférentiellement ceux contenant des fonctions carboxyliques (-COOH) tels que les carbomères, elle peut contenir un agent neutralisant. Le rapport neutralisant/gélifiant est compris entre 10/1 et 0.1/1, préférentiellement entre 7/1 et 0.5/1, et plus préférentiellement est de 1/1. Cet agent neutralisant est choisi de telle manière qu'il forme en présence du polymère des sels qui soient solubles dans le solvant. L'agent neutralisant est également choisi de façon à permettre d'atteindre un gonflement optimal des chaînes de polymère lors de la neutralisation des charges et de la formation de sels de polymères. Selon l'invention, la triéthanolamine est utilisée de préférence comme agent neutralisant en présence de Carbopol® 980. Elle permet également d'atteindre une viscosité optimale dans la composition pharmaceutique selon l'invention. D'autres agents neutralisants comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde d'ammonium, l'hydroxyde de potassium, l'arginine, l'aminométhyle de propanol, la trométhamine peuvent être utilisés seul ou en association dans la préparation. L'agent neutralisant est choisi en fonction du type de gélifiant utilisé, d'une manière connue par l'homme du métier.

**[0036]** En androgénothérapie générale, la dose quotidienne habituelle de la composition pharmaceutique sous la forme d'un gel ou d'une solution selon l'invention est comprise entre 2,5 et 5 g de la formulation par jour.

**[0037]** L'invention concerne également un procédé de préparation de la composition pharmaceutique sous la forme d'un gel ou d'une solution selon l'invention.

**[0038]** Ce procédé comporte les étapes successives suivantes :

- On réalise, sous agitation, une dissolution de la DHT dans un mélange de solvant et de promoteur d'absorption ;
- On ajoute, sous agitation, de l'eau au mélange obtenu ;

Lorsqu'il s'agit d'un gel, on ajoute les étapes suivantes :

- On incorpore ensuite au mélange et sous agitation un agent gélifiant, tel que le carbopol ;
- Eventuellement, on ajoute au mélange, sous agitation, un agent neutralisant tel que la triéthanolamine.

**[0039]** L'invention concerne également l'utilisation du gel ou de la solution selon l'invention pour la préparation d'un médicament pour application par voie transdermique pour le traitement d'une condition physiologique liée à un déficit androgénique.

**[0040]** On peut citer comme exemples de telles conditions physiologiques :

- Chez l'adulte : l'hypogonadisme permanent ou fonctionnel avec ou sans dysfonctionnement sexuel et/ou avec dépression chez l'homme, l'hyperplasie de la prostate, la gynécomastie, le lichen scléro-atrophique balano-préputial chez l'homme et le lichen scléro-atrophique vulvaire et périanal chez la femme.
- En pédiatrie : le micropénis.

**[0041]** La composition pharmaceutique selon l'invention peut également comprendre un oestrogène, de préférence sélectionné dans le groupe constitué par le 17 $\beta$ -estradiol, l'estrone, le 17 $\alpha$ -éthynyl-estradiol et le valérianate d'estradiol, et plus préférentiellement encore le 17 $\beta$ -estradiol à une dose bioéquivalente à 0,5 mg de 17 $\beta$ -estradiol administré par voie orale.

**[0042]** La DHT possède un effet antigonadotrope et donc anti-estrogène. Bien qu'il ne soit pas prouvé que les estrogènes jouent un rôle positif sur l'os, il pourra être préconisé, à titre préventif, d'associer l'administration d'estrogène à celle de la DHT chez les hommes présentant une estradiolémie insuffisante afin de compenser cette perte et de leur permettre de retrouver un taux physiologique acceptable.

**[0043]** L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples non-limitatifs décrits ci-dessous.

#### **EXEMPLE I : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOUS LA FORME D'UN GEL SELON L'INVENTION**

**[0044]** Un gel selon l'invention ayant la formulation suivante a été préparé par la Société Demanderesse. Les quantités sont données pour 100 g de gel :

Dihydrotestostérone	0,7g
Ethanol à 95%	71,0g
Carbopol 980	0,5g
Myristate d'Isopropyle	0,7g
Triéthanolamine	0,5g
Eau purifiée qsp	100,0g

#### EXEMPLE II : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOUS LA FORME D'UNE SOLUTION SELON L'INVENTION

[0045] Une solution selon l'invention ayant la formulation suivante a été préparé par la Société Demanderesse. Les quantités sont données pour 100 g de solution :

Dihydrotestostérone	0,7g
Ethanol à 95%	71,0g
Myristate d'Isopropyle	0,7g
Eau purifiée qsp	100,0g

#### EXEMPLE III : PROCEDE DE PREPARATION D'UN GEL SELON L'INVENTION

[0046] La fabrication d'un gel à base de DHT selon l'invention se fait comme suit : Pour un lot de 70 Kg à 0,7% de DHT, on procède de la manière suivante :

[0047] Dans la cuve d'un mélangeur de type Koruma™, on ajoute sous vide de 800 mbars sans agiter 49700 g d'éthanol à 95%. Puis, par le dessus de la cuve, on ajoute 490 g de myristate d'isopropyle. Enfin, on ajoute, par le dessus de la cuve 490 g de DHT.

[0048] On mélange pendant 10 minutes, turbine à 2000 t/min, racleur à 40t/min, jusqu'à dissolution complète de la DHT.

[0049] On ajoute 18620 g d'eau purifiée sous vide de 800 mbars et on mélange avec un racleur à 40 t/min.

[0050] On ajoute 350 g de carbopol®980 sous vide à 800 mbars. On mélange à 2000 t/min. On arrête le vide. On mélange pendant 10 minutes, turbine à 2000 t/min, racleur à 40 t/min.

[0051] On ajoute la triéthanolamine par le dessus de la cuve. On mélange pendant 3 min, turbine à 2000 t/min, racleur à 40 t/min.

[0052] On met le mélangeur sous vide à 120 mbars pendant 2 à 3 minutes. Ensuite, on arrête le vide puis on agite pendant 20 minutes avec le racleur à 40 t/min.

#### EXEMPLE IV : PROCEDE DE PREPARATION D'UNE SOLUTION SELON L'INVENTION

[0053] La fabrication d'une solution à base de DHT selon l'invention se fait comme suit :

[0054] Pour un lot de 70 Kg à 0,7% de DHT, on procède de la manière suivante :

[0055] Dans la cuve d'un mélangeur de type Koruma™, on ajoute sous vide de 800 mbars sans agiter, 49700 g d'éthanol à 95%. Puis, par le dessus de la cuve, on ajoute 490 g de myristate d'isopropyle. Enfin, on ajoute, par le dessus de la cuve 490 g de DHT.

[0056] On mélange pendant 10 minutes, turbine à 2000 t/min, racleur à 40t/min, jusqu'à dissolution complète de la DHT.

[0057] On ajoute 19320 g d'eau purifiée sous vide de 800 mbars, racleur à 40 t/min.

[0058] On met le mélangeur sous vide à 120 mbars pendant 2 à 3 minutes. Ensuite, on arrête le vide puis on agite pendant 20 minutes avec le racleur à 40 t/min.

#### EXEMPLE V : ETUDES PHARMACOCINETIQUES IN VITRO ET IN VIVO

Etudes *in vitro* :

[0059] Des études d'absorption percutanée comparatives sur peau abdominale humaine entre la formulation AN-DRACTIM® à 2,5% de DHT et la formulation de gel à 0,7% décrite selon l'invention ont été réalisées sur cellules de Franz.

[0060] Les formulations ont été appliquées à une dose d'environ 13 µg de DHT par cm<sup>2</sup> sur une surface cutanée

de 1,77 cm<sup>2</sup>.

**[0061]** Les résultats montrent que les taux de DHT absorbée sont comparables entre les deux formulations : 0,47 µg et 0,32 µg de DHT absorbée, respectivement pour le gel à 0,7% et le gel à 2,5%.

#### 5 Etude *in vivo* :

**[0062]** Une étude pharmacocinétique de phase I a été réalisée afin de comparer les paramètres pharmacocinétiques de la formulation ANDRACTIM® à 2,5% de DHT et la formulation selon l'invention à 0,7% de DHT après administration percutanée répétée. Cette étude était une étude ouverte sur 18 patients sans placebo et réalisée en cross-over. 5 g de gel ANDRACTIM® à 2,5% (soit 125 mg de DHT) ou 5 g de gel selon l'invention à 0,7% (soit 35 mg de DHT) ont été administrés une fois par jour pendant 7 jours.

**[0063]** Les paramètres pharmacocinétiques de chacune des formulations administrées ont été évalués et sont les suivants.

- 15 ■ Les concentrations plasmatiques moyennes en DHT observées en fonction de la formulation mise en oeuvre sont résumées dans le tableau ci-dessous aux jours 1, 5 et 8 suivant le début de l'étude (jour 0)..

20 **TABLEAU I**

	Moyenne ± écart type (ng/mL)		
	Jour 1	Jour 5	Jour 8
25 ANDRACTIM 2,5%	0.597±0.165	4.31±2.06	3.62±1.83
DHT gel 0,7%	0.621±0.217	3.83±2.02	3.38±1.30

- 30 ■ Les AUC (Area Under Curve) calculées entre 0 et 24 heures au jour 7 sont égales à 85,4 ng.h/mL (CV de 35%) après traitement avec ANDRACTIM® 2,5% et de 102 ng.h/mL (CV de 33%) après traitement avec la formulation de gel DHT selon l'invention à 0,7%.

- 35 ■ Les concentrations, plasmatiques moyennes de DHT au jour 7 (de 0 à 24 heures) sont égales à 3,98 ± 1,32 ng/mL après traitement avec ANDRACTIM® 2,5% et à 4,60 ± 1,51 ng/mL après traitement avec la formulation de gel DHT selon l'invention à 0,7%.

**[0064]** L'ensemble des résultats obtenus *in vivo* montre que les deux traitements (ANDRACTIM® 2,5% et la formulation de gel DHT selon l'invention à 0,7%) présentent des pharmaco-cinétiques relativement similaires.

40 **[0065]** Les tests statistiques réalisés en accord avec la réglementation internationale en vigueur sur les médicaments destinés à être administrés chez l'homme démontrent que la bioéquivalence n'est pas significative entre les deux traitements et que la formulation DHT 0.7% selon l'invention est suprabiodisponible par rapport à ANDRACTIM® 2,5%.

#### 45 Revendications

1. Composition pharmaceutique se présentant sous la forme d'un gel ou d'une solution et **caractérisée en ce qu'elle** contient de la dihydrotestostérone ainsi qu'au moins un promoteur d'absorption percutanée.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, présentant une teneur en dihydrotestostérone inférieure à 2,5%, de préférence inférieure à 1,5%, et plus préférentiellement encore de 0,7%, ce pourcentage étant exprimé en poids par rapport à 100g de formulation.
3. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, présentant une teneur en solvant comprise entre 30 et 85 %, de préférence entre 40 et 75 %, et plus préférentiellement encore de 71 %, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport à 100g de formulation.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, dans laquelle le solvant est sélectionné dans le groupe constitué par l'éthanol, l'isopropanol et l'acétate d'éthyle, ainsi que leurs mélanges, de préférence étant l'éthanol

et/ou l'isopropanol.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, présentant une teneur entre 0,1 et 10 %, de préférence entre 0,3 et 5 %, et plus préférentiellement encore de 0,7% d'un promoteur d'absorption percutanée, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport à 100g de formulation.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, dans laquelle le promoteur d'absorption percutanée est sélectionné dans le groupe constitué par les esters d'acide gras aliphatiques comme le myristate d'isopropyle; les acides gras comme l'acide oléique; les alcools ou polyols tels que l'éthanol, le propylèneglycol et les polyéthylèneglycols; les composants des huiles essentielles et dérivés terpéniques (comme l'eugénol, le géraniol, le nérol, l'eucalyptol, le menthol); les tensioactifs; les hydratants comme la glycérine, l'urée; des kératolytiques comme les alphahydroxyacides, ainsi que leurs mélanges, et de préférence est le myristate d'isopropyle.
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, présentant une teneur entre 0,05 et 3 % d'un agent gélifiant, de préférence entre 0,2 et 2 % et plus préférentiellement encore de 0,5%, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport à 100g de formulation.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, dans laquelle l'agent gélifiant est sélectionné dans le groupe constitué par les carbomères, les dérivés cellulosiques, les poloxamères, les poloxamines, ainsi que leurs mélanges, de préférence, les carbomères et plus préférentiellement encore étant le Carbopol® 980.
9. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 7 et 8, comprenant en outre un agent neutralisant.
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle l'agent neutralisant est sélectionné dans le groupe constitué par la triéthanolamine, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxide d'ammonium, l'hydroxide de potassium, l'arginine, l'aminométhyle de propanol, la trométhamine, ainsi que leurs mélanges, étant de préférence la triéthanolamine.
11. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 9 et 10, dans laquelle le rapport d'agent neutralisant/agent gélifiant est compris entre 10/1 et 0.1/1, de préférence entre 7/1 et 0.5/1, et plus préférentiellement encore est de 1/1.
12. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, **caractérisé en ce que** :
  - on prépare un mélange composé d'un solvant, d'un promoteur de promotion et de la DHT;
  - on ajoute éventuellement un agent gélifiant à ce mélange, puis on mélange à nouveau;
  - on ajoute éventuellement un agent neutralisant, puis on mélange à nouveau;
  - on récupère la composition pharmaceutique contenant de la DHT.
13. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, ou préparée selon la revendication 12, pour la préparation d'un médicament pour application par voie transdermique pour le traitement des conditions physiologiques liées à l'insuffisance de la dihydrotestostérone.
14. Utilisation selon la revendication 13 dans laquelle les conditions physiologiques sont sélectionnées dans le groupe constitué par l'hypogonadisme permanent, l'hypogonadisme fonctionnel, l'hyperplasie de la prostate, de gynécomastie, de lichen scléro-atrophique balano-préputial chez l'homme et de lichen scléro-atrophique vulvaire chez la femme ou le micropenis chez l'enfant.

**Amended claims in accordance with Rule 86(2) EPC.**

1. Composition pharmaceutique se présentant sous la forme d'un gel ou d'une solution, présentant une teneur en dihydrotestostérone inférieure à 2,5%, de préférence inférieure à 1,5%, et plus préférentiellement encore de 0,7%, et présentant également une teneur entre 0,1 et 10 %, de préférence entre 0,3 et 5 %, et plus préférentiellement encore de 0,7% d'un promoteur d'absorption percutanée, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport à 100g de formulation.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, présentant une teneur en solvant comprise entre 30 et 85 %, de préférence entre 40 et 75 %, et plus préférentiellement encore de 71 %, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport à 100g de formulation.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, dans laquelle le solvant est sélectionné dans le groupe constitué par l'éthanol, l'isopropanol et l'acétate d'éthyle, ainsi que leurs mélanges, de préférence étant l'éthanol et/ou l'isopropanol.

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le promoteur d'absorption percutanée est sélectionné dans le groupe constitué par les esters d'acide gras aliphatiques comme le myristate d'isopropyle; les acides gras comme l'acide oléique ; les alcools ou polyols tels que l'éthanol, le propylèneglycol et les polyéthylèneglycols ; les composants des huiles essentielles et dérivés terpéniques (comme l'eugénol, le géraniol, le nérol, l'eucalyptol, le menthol) ; les tensioactifs; les hydratants comme la glycérine, l'urée ; des kératolytiques comme les alphahydroxyacides, ainsi que leurs mélanges, et de préférence est le myristate d'isopropyle.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, présentant une teneur entre 0,05 et 3 % d'un agent gélifiant, de préférence entre 0,2 et 2 % et plus préférentiellement encore de 0,5%, ces pourcentages étant exprimés en poids par rapport à 100g de formulation.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, dans laquelle l'agent gélifiant est sélectionné dans le groupe constitué par les carbomères, les dérivés cellulosiques, les poloxamères, les poloxamines, ainsi que leurs mélanges, de préférence, les carbomères et plus préférentiellement encore étant le Carbopol® 980.

7. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 5 et 6, comprenant en outre un agent neutralisant.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, dans laquelle l'agent neutralisant est sélectionné dans le groupe constitué par la triéthanolamine, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde d'ammonium, l'hydroxyde de potassium, l'arginine, l'aminométhyle de propanol, la trométhamine, ainsi que leurs mélanges, étant de préférence la triéthanolamine.

9. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 7 et 8, dans laquelle le rapport d'agent neutralisant/agent gélifiant est compris entre 10/1 et 0,1/1, de préférence entre 7/1 et 0,5/1, et plus préférentiellement encore est de 1/1.

10. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que :

- on prépare un mélange composé d'un solvant, d'un promoteur de promotion et de la DHT;
- on ajoute éventuellement un agent gélifiant à ce mélange, puis on mélange à nouveau ;
- on ajoute éventuellement un agent neutralisant, puis on mélange à nouveau ;
- on récupère la composition pharmaceutique contenant de la DHT.

11. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou préparée selon la revendication 10, pour la préparation d'un médicament pour application par voie transdermique pour le traitement des conditions physiologiques liées à l'insuffisance de la dihydrotestostérone.

12. Utilisation selon la revendication 11 dans laquelle les conditions physiologiques sont sélectionnées dans le groupe constitué par l'hypogonadisme permanent, l'hypogonadisme fonctionnel, l'hyperplasie de la prostate, de gynécomastie, de lichen scléro-atrophique balano-préputial chez l'homme et de lichen scléro-atrophique vulvaire chez la femme ou le micropenis chez l'enfant.





Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande  
EP 01 40 3166

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
X	<p>WANG C ET AL: "Comparative pharmacokinetics of three doses of percutaneous dihydrotestosterone gel in healthy elderly men--a clinical research center study."</p> <p>JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, (1998 AUG) 83 (8) 2749-57. , XP002197335</p> <p>* le document en entier *</p> <p>* page 2750, colonne 2, alinéa 1 *</p> <p>* abrégé *</p>	1-14	<p>A61K9/00</p> <p>A61K31/568</p> <p>A61K47/14</p> <p>A61K47/10</p> <p>A61P5/24</p>
X	<p>SOLVAY PHARMACEUTICALS: "AndroGel 1%"</p> <p>INTERNET, 'en ligne!</p> <p>septembre 2001 (2001-09), pages 1-2, XP002197336</p> <p>Extrait de l'Internet:</p> <p>&lt;URL:www.androge1.com/pdfs/ANDROGEL.PDF&gt;</p> <p>'extrait le 2002-04-24!</p> <p>* le document en entier *</p> <p>* colonne 3, alinéa 1 *</p> <p>* colonne 6, ligne 45-61 *</p>	1-14	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)</p>
X	<p>BIAM: "Andractim 2.5% Gel pour application locale"</p> <p>INTERNET, 'en ligne!</p> <p>30 novembre 2000 (2000-11-30), pages 1-4, XP002197337</p> <p>Extrait de l'Internet:</p> <p>&lt;URL:http://www.biam2.org/www/Spel868.html&gt;</p> <p>'extrait le 2002-04-24!</p>	1,2, 11-14	<p>A61K</p> <p>A61P</p>
Y	<p>* le document en entier *</p> <p>* page 1 - page 2 *</p>	3-10	
		-/--	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
MUNICH		25 avril 2002	Luangkhot, N
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention</p> <p>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date</p> <p>D : cité dans la demande</p> <p>L : cité pour d'autres raisons</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul</p> <p>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie</p> <p>A : arrière-plan technologique</p> <p>O : divulgation non-écrite</p> <p>P : document intercalaire</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (P04C32)



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande  
EP 01 40 3166

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.7)
Y	KIM M K ET AL: "Skin permeation of testosterone and its ester derivatives in rats." JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, (2000 APR) 52 (4) 369-75. , XP001068685 * le document en entier * * abrégé *	3,4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.7)
Y	WO 97 41865 A (AZUPHARMA GMBH ;KLIPPEL KARL FRIEDRICH (DE); HILTL DIRK MICHAEL (D) 13 novembre 1997 (1997-11-13) * le document en entier * * page 5, ligne 13-20; exemples 1-9 *	5-10	
Y	SANTUS G C ET AL: "TRANSDERMAL ENHANCER PATENT LITERATURE" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 25, no. 1 / 2, 27 mai 1993 (1993-05-27), pages 1-20, XP000361364 ISSN: 0168-3659 * le document en entier * * page 12 *	6	
Y	US 2001/036483 A1 (HSU TSUNG-MIN ET AL) 1 novembre 2001 (2001-11-01) * le document en entier * * alinéas '0006!', '0050!', '0051!', '0064!; revendications 1,4,18,20,25-28,64 * -/--	6,8-10	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche <b>MUNICH</b>		Date d'achèvement de la recherche <b>25 avril 2002</b>	Examineur <b>Luangkhot, N</b>
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 03.02 (P040202)



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande  
EP 01 40 3166

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CI.7)
Y	US 5 152 997 A (HEIBER WERNER ET AL) 6 octobre 1992 (1992-10-06) * le document en entier * * colonne 1, ligne 21-37 * * colonne 4, ligne 20-31 * * colonne 4, ligne 65-69 - colonne 5, ligne 1-22 * * revendications 1,4-6; exemples 1-3 * -----	6-10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CI.7)
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche <b>MUNICH</b>		Date d'achèvement de la recherche <b>25 avril 2002</b>	Examineur <b>Luangkhot, N</b>
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

EPO FORM 1503 03.92 (P4/C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 01 40 3166

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier Informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

25-04-2002

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9741865 A	13-11-1997	WO 9741865 A1	13-11-1997
		EP 0952833 A1	03-11-1999
US 2001036483 A1	01-11-2001	AU 2279101 A	25-06-2001
		WO 0143775 A2	21-06-2001
		US 2001031787 A1	18-10-2001
		US 2001038861 A1	08-11-2001
		US 2001038862 A1	08-11-2001
		US 2001033870 A1	25-10-2001
		US 2001051166 A1	13-12-2001
		US 2002034554 A1	21-03-2002
		AU 2727801 A	25-06-2001
		WO 0143734 A2	21-06-2001
US 5152997 A	06-10-1992	US 5164190 A	17-11-1992
		AU 651165 B2	14-07-1994
		AU 9175791 A	08-07-1992
		CA 2098195 A1	11-06-1992
		EP 0562041 A1	29-09-1993
		IE 914300 A1	17-06-1992
		JP 3068187 B2	24-07-2000
		JP 6503252 T	14-04-1994
		JP 2000153001 A	06-06-2000
		KR 200002 B1	15-06-1999
		PT 99751 A ,B	31-01-1994
		WO 9210231 A1	25-06-1992
		ZA 9109761 A	28-10-1992

EPC FORM P0480

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82